

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 746 316

(21) N° d'enregistrement national : 96 03402

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 35/80, A 61 K 7/48 // (A 61 K 35/80, 35:78,
31:195)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 19.03.96.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : GUERLAIN SOCIETE ANONYME —
FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 26.09.97 Bulletin 97/39.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : HEUSELE CATHERINE et LE BLAY
JACQUES.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : CABINET BEAU DE LOMENIE.

(54) NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETOLOGIQUES OU DERMATOLOGIQUES.

(57) L'invention se rapporte à de nouvelles compositions
destinées à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à
augmenter l'élasticité de la peau qui comprennent deux
principes actifs, l'un agissant au niveau de la formation de
produits d'Amadori, l'autre inhibant l'activité des élastases.
Les nouvelles compositions de l'invention sont plus particu-
lièrement destinées à un usage cosmétique ou dermatolo-
gique.

FR 2 746 316 - A1



L'invention se rapporte à une nouvelle composition cosmétique ou dermatologique destinée à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à augmenter l'élasticité de la peau.

Le vieillissement de la peau est un phénomène complexe, faisant 5 intervenir de nombreuses réactions plus ou moins lentes et qui conduisent à une diminution de l'élasticité cutanée et à l'apparition de rides.

Ces modifications des propriétés biomécaniques sont principalement dues à l'évolution de deux des principales macromolécules du derme, le collagène et l'élastine.

10 Il est en effet connu que le collagène se renouvelle moins vite au cours du vieillissement et que le remplacement des fibres vieillies devient plus difficile, en raison notamment de l'apparition de liaisons croisées internes formant des ponts entre les fibres de collagène.

15 Ces liaisons dont le nombre augmente avec l'âge participent au raidissement et à la rigidification des tissus qui sont des phénomènes caractéristiques d'un tissu vieillissant.

Il a été également montré que ces liaisons de pontage proviennent notamment d'une fixation du glucose sur le collagène, en particulier sur les résidus lysine et hydroxylysine de ce dernier (réf. 1).

20 Cette fixation non enzymatique du glucose est connue sous le nom de glycation et a été mise en évidence depuis longtemps, notamment par les travaux de Maillard. Depuis, la fixation d'autres sucres, comme le fructose ou le ribose, a été également montrée.

25 La fixation du glucose sur les protéines met en jeu une série de réactions parmi lesquelles la formation de bases de Schiff instables qui se réarrangent en des produits plus stables, connus sous le nom de produits d'Amadori. Au cours du temps, ces produits d'Amadori peuvent alors réagir avec une variété de molécules, pour donner finalement après réarrangement des structures irréversibles.

Dans le cas du glucose, des expériences ont montré que l'un des produits irréversibles finalement formés est le [2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole].

Ce produit est brun jaunâtre et fluorescent.

5 Dans le cas du glucose, une corrélation a pu être établie entre l'augmentation du taux de glycation et l'augmentation de la résistance à la traction du collagène (réf. 2) ainsi qu'une diminution de sa solubilité (réf. 3), établissant le rôle néfaste de ces produits de glycation dans les propriétés mécaniques du collagène.

10 Il est connu d'autre part que la fixation du glucose sur les protéines entraîne, en présence d'oxygène, la formation de radicaux libres (réf. 4). Les effets destructeurs des radicaux libres sur les différents constituants de la peau sont bien connus : peroxydation des lipides, coupure des protéines et des glycosaminoglycannes, pontage entre résidus tyrosine et protéines, etc. Du fait de 15 ces dégradations, l'apparition de radicaux libres constitue également un facteur de vieillissement du tissu cutané.

Enfin, si la glycation du collagène se déroule en milieu oxydant, d'autres types de pontages sont également formés. Par exemple, la fructolysine est elle-même dégradée en N-(carboxyméthyl) lysine ou est transformée, après 20 réaction avec un résidu arginine, pour donner finalement la pentosidine.

Ces pontages résultant d'une glycoxydation des protéines augmentent également avec l'âge chez l'homme (réf. 5).

Il a été alors proposé d'utiliser des substances empêchant les produits d'Amadori de se réarranger au cours du temps en produits irréversibles. Il a été 25 montré en particulier que l'aminoguanidine diminue la réticulation des protéines contenues dans les parois artérielles de sujets diabétiques. L'aminoguanidine agit en bloquant la transformation des produits d'Amadori résultant du réarrangement du glucose et d'une protéine en [2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole] (réf. 6).

En outre, il est connu depuis longtemps que les élastases sont les enzymes responsables de la dégradation de l'élastine par hydrolyse (réf. 7) et que par conséquent les élastases contribuent également à la dégradation des propriétés élastiques de la peau.

5 Deux types d'élastases peuvent être rencontrées dans la peau. Tout d'abord, l'élastase leucocytaire est libérée par les polymorphonucléaires suite à l'exposition de la peau à une tension ou un stress, notamment un rayonnement ultraviolet, une pollution, une infection, etc. (réf. 8). D'autre part des élastases appartenant à la classe de métalloprotéases sont synthétisées par les fibroblastes 10 du derme et ce de façon croissante avec l'âge (réf. 9).

Le pontage du collagène par glycation et la rigidification des fibres qui en résulte d'une part, la destruction des fibres d'élastine sous l'effet des élastases d'autre part, sont deux phénomènes dont la conjugaison provoque une perte 15 d'élasticité du derme qui conduit à la formation de rides et de ridules. Il importe donc d'agir simultanément sur les deux phénomènes pour restaurer une élasticité cutanée convenable et combattre l'apparition des rides.

Bien que l'utilisation de composés tels que l'aminoguanidine montre déjà une action anti-glycation, les Inventeurs de la présente demande de brevet ont cherché à améliorer les résultats obtenus.

20 Le but principal de la présente invention est donc de fournir une nouvelle composition cosmétique ou dermatologique à action conjuguée anti-glycation et anti-élastase améliorées et permettant d'éviter la formation de radicaux libres.

Un autre but de la présente invention concerne l'utilisation de 25 composés anti-glycation et de composés anti-élastase en vue de la préparation d'une composition cosmétique.

La composition selon la présente invention, en vue de lutter contre le vieillissement et/ou d'augmenter l'élasticité de la peau, se caractérise en ce qu'elle comprend un premier principe actif choisi parmi les composés naturels ou 30 synthétiques capables d'inhiber la formation de produits d'Amadori par réaction

non enzymatique de sucres, notamment de glucose, avec le collagène de la peau, ledit premier principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés; et en ce qu'elle comprend un second principe actif choisi parmi les composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber l'activité des élastases de la peau, ledit second principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés.

La présente invention résulte de la découverte surprenante que certains produits peuvent bloquer la glycation des protéines à un stade antérieur à celui de la formation de produits d'Amadori.

De cette façon, le mécanisme de la dégradation du collagène par glycation, peut être bloqué de façon encore plus précoce qu'auparavant et permet ainsi d'obtenir de meilleurs résultats sur l'élasticité de la peau.

Selon l'invention, le premier principe actif est choisi notamment parmi les acides aminés, de préférence basiques, notamment la lysine, l'arginine, l'histidine; les peptides, de préférence ceux contenant un ou plusieurs acides aminés basiques; l'allantoïne; la vitamine E; la thiourée; le dithiothréitol; les dérivés du silicium organique et/ou les dérivés de ces produits.

Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, les dérivés d'acides aminés comprennent notamment le pyrrolidone carboxylate de lysine, le pyrrolidone carboxylate d'arginine, l'aspartate d'arginine.

Selon l'invention, le second principe actif est choisi parmi les composés capables de bloquer l'action de l'élastase leucocytaire et/ou des élastases synthétisées par les fibroblastes. Il est choisi notamment parmi les extraits végétaux riches en tanins, en anthocyanosides, les oligomères procyanidoliques, l'extrait de soja, notamment les extraits protéiques de soja, l' α -1-anti-trypsine, les extraits d'algues, notamment les hydrolysats de protéines d'algue verte, les polysaccharides, notamment les polysaccharides sulfatés, les céramides.

Selon l'invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition, d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit premier principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 %

en poids, de façon plus préférée d'environ 0,2 % à environ 5 % en poids et d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit second principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,5 % à environ 5 % en poids.

5 Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique activateur de la synthèse du collagène, notamment un extrait de *Centella asiatica*, de l'acide ascorbique, des peptides, des β -glucanes ou des extraits d'algues tels que décrits dans ce qui précède ou d'avoine en contenant, ou les dérivés de ces
10 produits.

Avantageusement, la concentration en composé activateur de la synthèse du collagène varie d'environ 0,01% à environ 10 % en poids, de préférence d'environ 0,05% à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique capable d'empêcher la production de radicaux libres, améliorant ainsi les propriétés inhibitrices de la formation de radicaux libres du premier principe actif. On citera à titre illustratif de composés capables d'empêcher la formation de
20 radicaux libres utilisables dans le cadre de la présente demande de brevet la vitamine E ou ses esters, la vitamine C, les extraits de plantes riches en flavonoïdes ou polyphénols, telles que le *Ginkgo biloba*, le thé vert, le chardon-marie, etc., l'acide cafïque, l'acide férulique, le glutathion, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, la glutathion reductase et la glutathion peroxydase, les
25 sels de zinc, le mannitol ou un dérivé de ces produits.

Avantageusement, la concentration en composé inhibant la production de radicaux libres varie d'environ 0,01 % à environ 20% en poids, de préférence d'environ 0,1 % à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique hydratant, notamment les polyols, un constituant du facteur d'hydratation naturel (Natural Moisturing Factor ou NMF) tel que l'urée, un acide aminé, un extrait de miel, de l'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide, l'un des constituants du ciment intercellulaire tel que les ceramides, les acides gras, le cholesterol, etc., des phospholipides ou un dérivé de ces produits.

Avantageusement, la concentration en composé hydratant varie d'environ 0,1 % à environ 30 % en poids, de préférence d'environ 0,5 % à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend également un ou plusieurs agents conservateurs, filtres solaires, excipients, agents stabilisants et/ou parfums tels que ceux conventionnellement utilisés dans l'industrie des cosmétiques.

Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 10 % de pyrrolidone carboxylate de lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja possédant une activité anti-élastase ;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un mélange de plantes à activité anti-élastase.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 10 % d'aspartate d'arginine;
- d'environ 0,01 % à environ 2% d'oligomères procyanidoliques.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 5 % de L-histidine;
- 5 - d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja à activité anti-élastase;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait d'algues à effet anti-élastase.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, 10 la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 5 % de pyrrolidone carboxylate de L-lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'aspartate d'arginine;
- 15 - d'environ 0,1 % à environ 10 % d'un extrait de soja à effet anti-élastase.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement bien adaptées pour un usage cosmétique ou dermatologique. A ce titre, elles peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques habituellement utilisées pour ces 20 produits, à savoir notamment solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique, émulsion eau-dans-huile ou huile-dans-eau, composition sous forme d'aérosol, poudre, microgranulé, dispersion, lotion, pommade. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Les compositions selon l'invention constituent notamment des 25 compositions de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, par exemple crème de jour, crème de nuit, crème démaquillante, sérum anti-âge, lait corporel, lait de démaquillage, lait après-soleil, lait de nettoyage, crème ou huile solaire, gel pour le visage ou pour le corps, produit anti-rides régénérant, composition de maquillage, composition de 30 bronzage artificiel, composition pour le bain.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre consister en des préparations solides telles que savons ou pains de nettoyage.

Elles peuvent également être utilisées dans diverses compositions pour les cheveux, notamment des shampoings, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou gels coiffants, des compositions de teintures, des lotions ou gels antichute.

Des avantages et caractéristiques supplémentaires de la présente invention apparaîtront encore à la lumière de la description plus détaillée qui suit de modes de réalisation particuliers de l'invention, donnés à titre illustratif et non limitatif.

Exemple 1.

Préparation d'une crème pour le visage

Une composition comprenant les ingrédients suivants (en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition) est préparée comme décrit ci-dessous.

| | <u>Ingédients</u> | <u>Teneur (%)</u> |
|----------------|------------------------------|-------------------|
| Phase 1 | | |
| | Mélange d'esters et d'huiles | 30,4 |
| | Acide stéarique | 3,1 |
| 20 | Gamma orizanol | 1 |
| | Silicone volatile | 0,8 |
| | Esters de vitamine E | 1,5 |
| | Anti-oxydants | 0,03 |
| Phase 2 | | |
| 25 | Glycol | 2,5 |
| | Tensioactif anionique | 0,15 |
| | Carbomer | 0,35 |
| | Eau purifiée | 41,99 |
| | Triéthanolamine | 1,4 |
| 30 | Lactate de sodium à 60 % | 0,43 |

Phase 3

| | | |
|---|---------------------------------------------------------------|-------|
| | Acide hyaluronique | 0,125 |
| | Extraits de plantes (vigne rouge, hamamelis, millepertuis) | 1 |
| 5 | Extrait de préle | 1,5 |
| | Eau | 10 |

Phase 4

| | | |
|----|--------------------------------------|-------|
| | Extrait purifié de protéines de soja | 1 |
| | Palmitate de Vitamine A | 0,2 |
| 10 | Peptides de lysine | 0,625 |
| | PCA lysine | 1 |
| | Parfum | 0,35 |
| | Conservateurs | 0,55 |

Préparation :

15 Après mélange des différents constituants qui la compose, la phase 1 est chauffée à 80°C sous agitation dans un fendoir.

Le Carbomer contenu dans la phase 2 est dispersé dans l'eau à 90°C sous agitation puis est versé dans un mélangeur où il est neutralisé par la triéthanolamine. Les autres constituants de la phase 2 sont alors ajoutés et le 20 mélange est porté sous agitation à 80°C.

La phase 1 est versée sur la phase 2 dans le mélangeur sous forte agitation puis le mélange est refroidi sous agitation. Les différents constituants de la phase 3 sont mélangés puis la phase 3 ainsi obtenue, préalablement homogénéisée, est ajoutée à 60°C. Enfin, la phase 4 est préparée par mélange de 25 ses constituants puis est introduite dans le mélangeur à 40°C. L'agitation est stoppée quand la température du produit atteint 25°C.

Exemple 2.**Préparation d'une crème pour la nuit.**

Une composition comprenant les ingrédients suivants (en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition) est préparée comme décrit ci-dessous.

| | <u>Ingédients</u> | <u>Teneur (%)</u> |
|----|--------------------------------------|-------------------|
| 5 | Phase 1 | |
| | Mélange d'esters et d'huiles | 32 |
| | Tensioactifs non ioniques | 4 |
| | Gamma orizanol | 1 |
| | Extrait sec de Centella asiatica | 0,15 |
| 10 | Esters de vitamine E | 0,7 |
| | Phase 2 | |
| | Glycols | 5 |
| | Carbomer | 0,4 |
| | Gomme xanthane | 0,1 |
| 15 | Eau purifiée | 37,995 |
| | TRIS | 0,5 |
| | Poudre de Nylon | 0,5 |
| | EDTA | 0,1 |
| | Perfluoroéthers | 0,3 |
| 20 | Phase 3 | |
| | Acide hyaluronique | 0,125 |
| | Eau purifiée | 10 |
| | Phase 4 | |
| | Extrait purifié de protéines de soja | 1 |
| 25 | Extrait de levure | 0,1 |
| | Palmitate de Vitamine A | 0,1 |
| | Vitamine C encapsulée | 3 |
| | Aspartate d'arginine | 0,4 |
| | PCA lysine | 1,1 |
| 30 | Parfum | 0,5 |

| | |
|---------------|------|
| Colorants | 0,08 |
| Conservateurs | 0,85 |

Préparation :

5 Après mélange des différents constituants qui la compose, la phase 1 est chauffée à 80°C sous agitation dans un fendoir.

Les gélifiants contenus dans la phase 2 sont dispersés dans l'eau à 90°C sous agitation puis le gel formé est versé dans un mélangeur. Les autres constituants de la phase 2 sont ajoutés et le mélange est porté sous agitation à 80°C.

10 La phase 1 est versée sur la phase 2 dans le mélangeur sous forte agitation puis le mélange est refroidi sous agitation. La phase 3 préalablement préparée et homogénéisée est ajoutée à 60°C. Enfin, la phase 4 est préparée par mélange de ses constituants puis est introduite dans le mélangeur à 40°C. L'agitation est stoppée quand la température du produit atteint 25°C.

15 **Exemple 3.**

Préparation d'une crème pour le visage.

Une composition comprenant les ingrédients suivants (en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition) est préparée comme décrit ci-dessous.

| | Ingédients | Teneur (%) |
|----------------|------------------------------|-------------------|
| Phase 1 | | |
| | Mélange d'esters et d'huiles | 34,9 |
| | Tensioactif nonionique | 1 |
| | Acide stéarique | 3,1 |
| 25 | Gamma orizanol | 0,5 |
| | Silicone volatil | 0,8 |
| | Esters de vitamine E | 1,2 |
| | Anti-oxydants | 0,01 |
| Phase 2 | | |
| 30 | Glycol | 2,5 |

| | | |
|---|-----------------------|--------|
| | Tensioactif anionique | 0,15 |
| | Carbomer | 0,6 |
| | Eau purifiée | 38,065 |
| | Triéthanolamine | 2,6 |
| 5 | Acide lactique | 0,55 |

Phase 3

| | | |
|----|---------------------------------------------------------------|-------|
| | Acide hyaluronique (sel de sodium) | 0,125 |
| | Extraits de plantes (vigne rouge, hamamelis, millepertuis) | 1 |
| 10 | Extrait de prêle | 0,6 |
| | Eau purifiée | 10 |

Phase 4

| | | |
|----|--------------------------------------|------|
| | Extrait purifié de protéines de soja | 1 |
| | Palmitate de Vitamine A | 0,15 |
| 15 | Parfum | 0,5 |
| | Conservateurs | 0,65 |

Le mode de préparation est identique à celui décrit dans l'exemple 1.

Résultats expérimentaux.

a) Mise en évidence de l'action anti-glycation.

20 Dans cette expérience, la fixation du glucose sur le collagène et la sérum albumine bovine est étudiée.

Pour ce faire, 0,25 mg/ml de collagène ou 0,25 mg/ml de sérum albumine bovine sont mis à incuber pendant 0, 4 et 10 jours, avec des quantités de glucose radioactif de 0, 5, 50 et 200 mM à 37°C dans un volume total de 4 ml de tampon phosphate 50 mM pH 7,4, dans des tubes stériles bouchés. A l'issue de la période d'incubation, les bases de Schiff obtenues par réaction entre le glucose et les résidus aminés du collagène ou de la sérum albumine bovine sont réduites par addition de 1 ml d'une solution à 2mM de borohydrure de sodium tritié.

Le mélange réactionnel obtenu est ensuite dialysé à 4°C pendant 48 heures contre l'eau distillée, pour éliminer le glucose et le NaBH₄ non fixés sur les protéines.

5 La radioactivité liée aux protéines après dialyse est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

La même expérience est menée en parallèle en ajoutant au collagène ou à la sérum albumine bovine de départ 200 mM de chlorhydrate de L-lysine.

10 Les tableaux I et II figurant en annexe de la présente demande de brevet illustrent les résultats. Il apparaît du tableau I que la fixation du glucose seul sur la sérum albumine augmente au cours du temps, passant d'une valeur de radioactivité mesurée de 4920 cpm à t0 à une valeur de 11350 cpm après 10 jours.

L'addition de chlorhydrate de lysine entraîne un arrêt de la fixation du glucose, la radioactivité mesurée passant d'une valeur de 4320 cpm à t0 à une valeur de 4515 cpm après 10 jours.

15 Les résultats sont identiques dans le tableau II qui montre que l'addition de chlorhydrate de lysine au glucose provoque un arrêt de la fixation au collagène.

20 Les résultats obtenus montrent donc que, dans les tubes ne contenant pas de L-lysine, le glucose se fixe sur le collagène ou sur la sérum albumine bovine alors que dans les tubes où de la L-lysine a été ajoutée aux protéines, la fixation du glucose sur le collagène ou sur la sérum albumine bovine est complètement inhibée.

b) Effets des compositions de l'invention sur le vieillissement et l'élasticité de la peau.

25 L'effet de la composition 1 sur le vieillissement de la peau a été étudié. Dans ce test, les caractéristiques viscoélastiques de la peau ont été mesurées.

30 Les propriétés biomécaniques de la peau sont évaluées en utilisant un appareil de mesure Dermal Torque Meter, (société Diastron, Grande-Bretagne). Cet appareil comporte une sonde qui permet d'exercer une torsion sur la peau avec un torque constant, l'angle formé étant mesuré en fonction du temps.

L'enregistrement est également réalisé après relâchement de la contrainte.

La composition 1 est appliquée sur l'avant-bras de 20 volontaires, l'autre avant-bras servant de témoin.

5 Les mesures sont effectuées avant application de la composition et après 15 jours, 30 jours et 45 jours de traitement quotidien.

Les propriétés biomécaniques sont évaluées 12 à 15 heures après application de la composition.

10 Le comportement viscoélastique de la peau peut être déterminé au moyen des caractéristiques suivantes.

U_E : Déviation angulaire instantanée (à 0,05 seconde) correspondant à l'extensibilité élastique de la peau soumise à un torque constant de 11mNm.

U_V : Extensibilité viscoélastique de la peau correspondant à la déformation plastique de la peau entre 0,05 et 30 secondes.

15 U_F : Extensibilité totale de la peau intégrant l'extensibilité élastique (U_E) et l'extensibilité viscoélastique (U_V). Cette valeur d'extensibilité totale est mesurée 30 secondes après le début de l'application d'un torque de 11mNm.

U_R : Rétablissement élastique immédiat après arrêt de la torsion appliquée sur la peau.

20 Les résultats, exprimés par rapport au temps et au témoin, sont donnés dans les tableaux III à V figurant en annexe de la présente demande de brevet.

En se référant au tableau III, il apparaît que l'extensibilité élastique (U_E) de la peau est sensiblement améliorée au cours du traitement, atteignant une augmentation de + 41,3 % au bout de 45 jours.

25 En se référant maintenant au tableau IV, il apparaît que le rapport U_V/U_E diminue, signifiant que la fermeté cutanée lors de l'application de la contrainte est également améliorée, diminuant jusqu'à une valeur de - 24,2 % au bout de 45 jours.

En se référant enfin au tableau V, il apparaît que la composition 1 améliore également la fermeté cutanée après arrêt de la contrainte, le rapport U_R/U_F augmentant de 12,4 % au bout de 45 jours.

5 L'utilisation quotidienne de la composition 1 permet donc d'améliorer de façon importante les propriétés viscoélastiques de la peau : la peau est rafferme tout en restant souple et hydratée.

10 A titre de comparaison, la composition 3 est testée dans les mêmes conditions que la composition 1, après 15 jours et 30 jours de traitement. La dose de produit appliquée sur la peau correspond à la dose normale d'utilisation et est comprise entre 1 et 2 mg/cm².

Les résultats expérimentaux sont illustrés dans les tableaux VI, VII et VIII figurant en annexe de la présente demande de brevet.

Le tableau VI montre clairement une diminution de l'extensibilité élastique de la peau tout au long du traitement.

15 Le tableau VII met en évidence que la peau ne devient pas plus ferme au cours du traitement et que simplement un ralentissement de la diminution de la fermeté de la peau peut être observée.

20 Le tableau VIII montre également que la peau ne devient pas plus ferme, les valeurs mesurées au bout de 15 jours et de 30 jours étant très proches l'une de l'autre.

Il apparaît donc que la composition 3, qui ne contient pas de principe anti-glycation, ne produit qu'un effet négligeable sur l'élasticité et la fermeté de la peau, en comparaison avec les résultats obtenus avec la composition 1.

25 **c) Effet anti-rides des compositions de l'invention.**

L'effet anti-rides de la composition 2 a été étudié de la façon suivante.

20 volontaires âgés de 40 à 55 ans ont appliqué la composition 2 sur le visage pendant quatre semaines, une patte d'oie non traitée servant de témoin.

Des empreintes en silicone des pattes d'oie sont prises avant et après traitement, puis sont observées au microscope confocal.

Les densités du microrelief de surface de la peau (0-54 µm), des rides moyennes (56-110 µm) et des rides profondes (112-400 µm) sont mesurées sur chaque empreinte.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation par rapport à 5 t0 (avant traitement) et par rapport à la zone témoin non traitée.

Les résultats (moyenne sur 20 sujets) ont été les suivants :

- Augmentation du microrelief : 6 %;
- Diminution des rides moyennes : 6 %;
- Diminution des rides profondes : 59 %.

10 L'augmentation du microrelief constitue un résultat positif témoignant généralement d'une amélioration du niveau d'hydratation de la peau.

Il va de soi que la présente invention ne se limite pas aux formes de réalisation préférées qui viennent d'être décrites dans ce qui précède, mais en embrasse au contraire toutes les variantes.

15 L'homme du métier pourra en effet apporter des modifications à la présente invention, sans pour autant sortir du cadre de ses éléments caractéristiques, tels que définis dans les revendications qui suivent.

Références bibliographiques.

1. Biochem. Biophys. Res. Commun, 48, 1972, p 76-84
- 5 2. Biochem. Biophys. Acta, 677, 1981, p 313-317
3. Biochem. Journal, 225, 1985, p 745-752
4. Diabète et Métabolisme, 14, 1988, p 25-30
- 10 5. J. Clin. Invest., 91, 1993, 2463-2469
6. Science, 232, 1986, 1629-1632
- 15 7. Biochim. Biophys. Acta, 77, 1963, 676
8. J. Invest. Dermatol., 99, 1992, 306-309
9. J. Invest. Dermatol., 91, 1988, 472-477

Annexe.Tableau I.Radioactivité fixée à la sérum albumine (cpm).

| Glucose | Lysine, HCl | T0 | 4 jours | 10 jours |
|---------|-------------|----------------|----------------|-----------------|
| 200 mM | 0 | 4920 \pm 430 | 9875 \pm 430 | 11350 \pm 540 |
| 200 mM | 200 mM | 4320 \pm 130 | 4770 \pm 200 | 4515 \pm 250 |

Tableau II.Radioactivité fixée au collagène (cpm).

| Glucose | Lysine, HCl | T0 | 4 jours | 10 jours |
|---------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| 200 mM | 0 | 2015 \pm 85 | 3440 \pm 350 | 3880 \pm 270 |
| 200 mM | 200 mM | 1910 \pm 165 | 1770 \pm 55 | 1520 \pm 190 |

Tableau III.

| Temps | U _E (moyenne sur 20 personnes) |
|-------|-------------------------------------------|
| 15 | + 23,7 % |
| 30 | + 30,0 % |
| 45 | + 41,3 % |

Annexe (suite).Tableau IV.

| Temps | U_V/U_E (moyenne sur 20 personnes) |
|-------|--------------------------------------|
| 15 | - 12,6 % |
| 30 | - 20,9 % |
| 45 | - 24,2 % |

Tableau V.

| Temps | U_R/U_F (moyenne sur 20 personnes) |
|-------|--------------------------------------|
| 15 | + 13,2 % |
| 30 | + 20,0 % |
| 45 | + 12,4 % |

Annexe (suite et fin).Tableau VI

| Temps | U_E (moyenne sur 20 personnes) |
|-------|----------------------------------|
| 15 | - 12,7 % |
| 30 | - 5,4 % |

Tableau VII.

| Temps | U_V/U_E (moyenne sur 20 personnes) |
|-------|--------------------------------------|
| 15 | + 9,8 % |
| 30 | + 5,0 % |

Tableau VIII.

| Temps | U_R/U_F (moyenne sur 20 personnes) |
|-------|--------------------------------------|
| 15 | + 3,1 % |
| 30 | + 2,0 % |

Revendications.

1. Composition cosmétique ou dermatologique, en vue de ralentir le vieillissement de la peau et/ou d'augmenter l'élasticité de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend un premier principe actif choisi parmi les composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber la formation de produits d'Amadori par réaction non enzymatique de sucres, notamment de glucose, avec le collagène de la peau, ledit premier principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'une mélange de plusieurs composés; et en ce qu'elle comprend un second principe actif choisi parmi les composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber l'activité des élastases de la peau, ledit second principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit premier principe actif est choisi notamment parmi les acides aminés, de préférence basiques, les peptides, de préférence ceux contenant un ou plusieurs acides aminés basiques, l'allantoïne, la vitamine E, la thiourée, le dithiothréitol, les dérivés du silicium organique et/ou les dérivés de ces produits.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les acides aminés comprennent notamment la lysine, l'arginine, l'histidine.
4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les dérivés d'acides aminés comprennent notamment le pyrrolidone carboxylate de lysine, le pyrrolidone carboxylate d'arginine, l'aspartate d'arginine.
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit second principe actif est choisi parmi les composés capables de bloquer l'action de l'élastase leucocytaire et/ou des élastases synthétisées par les fibroblastes.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que
ledit second principe actif est choisi notamment parmi les extraits végétaux riches
en tanins, en anthocyanosides, les oligomères procyanidoliques, l'extrait de soja, l'
5 α -1-anti-trypsine, les extraits d'algues, les polysaccharides, notamment les
polysaccharides sulfatés, les céramides.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à
10 6, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un composé naturel ou
synthétique activateur de la synthèse du collagène, notamment un extrait de
Centella asiatica, de l'acide ascorbique, des peptides, des β glucanes ou des
extraits d'algues ou d'avoine en contenant ou les dérivés de ces produits.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à
15 7, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un composé naturel ou
synthétique capable d'inhiber la production de radicaux libres, notamment la
vitamine E ou ses esters, la vitamine C, les extraits de plantes riches en
flavonoïdes ou polyphénols, telles que le Ginkgo biloba, le thé vert, le chardon-
marie, l'acide caféïque, l'acide férulique, le glutathion, les enzymes telles que la
20 superoxyde dismutase, la glutathion reductase et la glutathion peroxydase, les sels
de zinc, le mannitol ou un dérivé de ces produits.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à
25 8, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un composé naturel ou
synthétique hydratant, notamment les polyols, un constituant du NMF tel que
l'urée, un acide aminé, un extrait de miel, de l'acide hyaluronique, un
mucopolysaccharide, un des constituants du ciment intercellulaire tel que les
céramides, les phospholipides, les acides gras, le cholestérol ou un dérivé de ces
produits.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus un ou plusieurs agents conservateurs, filtres solaires, excipients, agents stabilisants et/ou parfums.

5 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit premier principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,2 % à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit second principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,5 % à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01% à environ 10 % en poids, de préférence d'environ 0,05 % à environ 5 % en poids de composé activateur de la synthèse du collagène par rapport au poids total de la composition.

20 14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 20 % en poids, de préférence d'environ 0,1 % à environ 5 % en poids du composé inhibant la production de radicaux libres par rapport au poids total de la composition.

25 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,1 % à environ 30 % en poids, de préférence d'environ 0,5 % à environ 10 % de composé hydratant par rapport au poids total de la composition.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

5 - d'environ 0,1 % à environ 10 % de pyrrolidone carboxylate de lysine;

 - d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja possédant une activité anti-élastase ;

 - d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un mélange de plantes à activité 10 anti-élastase.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

15 - d'environ 0,1 % à environ 10 % d'aspartate d'arginine;

 - d'environ 0,01 % à environ 2% d'oligomères procyanidoliques.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au 20 poids total de la composition :

 - d'environ 0,1 % à environ 5 % de L-histidine;

 - d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja à activité anti-élastase;

 - d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait d'algues à effet anti 25 élastase.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 5 % de pyrrolidone carboxylate de L-lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'aspartate d'arginine;
- d'environ 0,1 % à environ 10 % d'un extrait de soja à effet anti-élastase.

20. Utilisation d'un ou plusieurs composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber la formation de produits d'Amadori par réaction non enzymatique de sucres, notamment de glucose, avec le collagène de la peau et d'un ou plusieurs composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber l'activité des élastases de la peau, en tant que principes actifs pour la préparation d'une composition cosmétique destinée à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à augmenter l'élasticité de la peau.

15 21. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle lesdits composés sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 10.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2746316

N° d'enregistrement
nationalFA 525594
FR 9603402

| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendications concernées de la demande examinée | DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (CLASSE) | A61K |
| X | FR-A-2 666 226 (THOREL JEAN NOEL) 6 Mars 1992 * page 4, ligne 35-39 * * page 5, ligne 1-20 * * exemples 1,3,4 * --- | 1,2,5,6, 8-12,14, 15,20,21 | | |
| X | EP-A-0 661 037 (OREAL) 5 Juillet 1995 * revendications 1,16; exemple 1 * --- | 1,2,5,6, 10,12, 20,21 | | |
| X | FR-A-2 710 839 (ROCHER LABO BIOLOG VEGETALE YV) 14 Avril 1995 * page 1-3, ligne 1-18 * * revendications 1-7; exemples 1-3 * --- | 1,2,5-7, 10-13, 20,21 | | |
| A | EP-A-0 511 118 (OREAL) 28 Octobre 1992 * le document en entier * --- | 1-21 | | |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 22, 31 Mai 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 187088, "SHAMPOOS CONTAINING AMINO ACID SALTS" XP002023152 * abrégé * & JP-A-56 155 298 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1 Décembre 1981 --- | 1-21 | | A61K |
| A | WO-A-93 16087 (TORF ESTABLISHMENT) 19 Août 1993 * le document en entier * --- | 1-21 | | |
| A | FR-A-2 635 777 (ASAI GERMANIUM RES INST) 2 Mars 1990 * le document en entier * ----- | 1-21 | | |
| 2 | | Date d'achèvement de la recherche 20 Janvier 1997 | Examinateur Sierra Gonzalez, M | |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant | | | | |